

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Isotretinoina difa 40 mg

Capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 40 mg di isotretinoina.

Eccipienti:

Olio di semi di soia raffinato 198,72 mg

Olio di semi di soia idrogenato 21 mg

Olio di semi di soia parzialmente idrogenato 45,65 mg

Sorbitolo, liquido (non cristallizzato) (E420) 23,75 mg

Sunset yellow (E110) 0,065 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli

Capsule di gelatina molle, arancione chiaro, ovali, contenenti un liquido viscoso di colore giallo/arancione opaco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Forme gravi di acne (quali acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibatterici sistemici e terapia topica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Isotretinoina deve essere prescritta solamente da o sotto supervisione di medici, che abbiano esperienza nell'uso di retinoidi sistemici per il trattamento dell'acne grave e che comprendano pienamente il rischio teratogeno associato alla terapia con isotretinoina e la necessità di monitoraggio.

Le capsule devono essere assunte con il cibo una o due volte al giorno.

Adulti compresi gli adolescenti e gli anziani

Il trattamento con isotretinoina deve essere iniziato alla dose di 0,5 mg/kg al giorno. La risposta terapeutica e alcuni degli eventi avversi dell'isotretinoina sono correlati alla dose e variano da un paziente all'altro. Perciò è necessario un aggiustamento individuale della dose durante la terapia. Per la maggior parte dei pazienti la dose è compresa tra 0,5 e 1,0 mg/kg al giorno. La remissione a lungo termine e la frequenza di recidive sono più strettamente correlate alla dose totale somministrata che alla durata del trattamento o alla dose giornaliera. E' stato dimostrato che non sono da attendersi sostanziali benefici aggiuntivi superando una dose cumulativa di trattamento di 120 – 150 mg/kg. La durata del trattamento dipenderà dalla dose individuale giornaliera. In genere la remissione completa dell'acne si ottiene con un ciclo di trattamento di 16-24 settimane.

Nella maggior parte dei pazienti la completa risoluzione dell'acne si ottiene con un solo ciclo di trattamento. In caso di recidiva certa è necessario somministrare un nuovo ciclo di trattamento con isotretinoina alla stessa dose giornaliera e con la stessa dose cumulativa. Dal momento che ulteriori miglioramenti dell'acne si possono osservare fino ad 8 settimane dopo la fine del trattamento, non si deve iniziare un nuovo ciclo di trattamento prima che sia trascorso tale periodo.

Pazienti con insufficienza renale grave

In pazienti con insufficienza renale grave il trattamento deve essere iniziato con una dose ridotta (es. 10 mg/die). La dose deve essere poi aumentata fino a 1 mg/kg/die o fino alla dose massima tollerata dal paziente (vedere paragrafo 4.4).

Bambini

Isotretinoina non è indicata per la terapia dell'acne prepuberale.

Non ci sono indicazioni per l'uso di Isotretinoina difa 40 mg nei bambini di età inferiore ai 12 anni.

Pazienti con intolleranza

Nei pazienti che presentano gravi reazioni di intolleranza alla dose consigliata, è possibile continuare il trattamento a dose ridotta con la conseguenza di una maggiore durata del trattamento e un più elevato rischio di ricaduta. Per ottenere la massima efficacia possibile in questi pazienti la terapia deve essere normalmente proseguita alla massima dose tollerata.

Se la dose consigliata non può essere raggiunta con capsule da 40 mg, deve essere scelta un'altra preparazione a base di isotretinoina.

4.3 Controindicazioni

Isotretinoina è controindicata nelle donne che sono gravide o che allattano (vedere paragrafo 4.6)

Isotretinoina è controindicata nelle donne che sono potenzialmente fertili a meno che non siano soddisfatte tutte le condizioni previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.4)

Isotretinoina difa 40 mg è controindicata in pazienti con ipersensibilità all'isotretinoina, soia, arachidi o a qualcuno degli eccipienti.

Inoltre isotretinoina è controindicata nei pazienti

- Con insufficienza epatica
- Con valori eccessivamente elevati di lipidi plasmatici
- Con ipervitaminosi A
- In trattamento concomitante con tetracicline (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Programma di Prevenzione della Gravidanza

Questa specialità medicinale è TERATOGENA

Isotretinoina è controindicata nelle donne che sono potenzialmente fertili a meno che la paziente non soddisfi tutte le seguenti condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza:

- Deve essere affetta da acne grave (acne nodulare o conglobata o acne con rischio di cicatrici permanenti) resistenti a cicli adeguati di terapia standard con antibiotici sistemici e terapia topica (vedere paragrafo 4.1)
- Comprende il rischio teratogeno.
- Comprende la necessità di un rigoroso controllo a cadenza mensile.
- Comprende e accetta la necessità di una contraccezione efficace, senza interruzione, da 1 mese prima dell'inizio del trattamento, per tutta la durata del trattamento fino a 1 mese dopo la fine del trattamento. Deve essere utilizzata almeno una e, preferibilmente, due forme di contraccezione compreso un metodo barriera.
- Anche in caso di amenorrea la paziente deve seguire tutte le indicazioni per un'efficace contraccezione.
- Deve essere in grado di attenersi alle misure contraccettive efficaci.
- E' informata e comprende le potenziali conseguenze di una gravidanza e la necessità di consultarsi rapidamente con il medico in caso di rischio di gravidanza.
- Comprende la necessità e accetta di sottoporsi a un test di gravidanza subito prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e 5 settimane dopo la fine del trattamento.
- Ha confermato di aver compreso i rischi e le necessarie precauzioni legati all'utilizzo di isotretinoina.

Queste condizioni riguardano anche le donne al momento non sessualmente attive, a meno che il medico prescrittore non ritenga esistano valide ragioni che indicano che non c'è il rischio di gravidanza.

Il medico prescrittore deve assicurarsi che:

- La paziente soddisfi i requisiti di prevenzione della gravidanza precedentemente riportati ,

compresa la conferma di un adeguato livello di comprensione.

- La paziente abbia confermato di aver compreso i requisiti sopramenzionati.
- La paziente abbia utilizzato almeno uno e preferibilmente due metodi di efficace contraccezione, tra cui un metodo di barriera per almeno 1 mese prima dell'inizio della terapia, durante tutto il periodo del trattamento e per almeno 1 mese dopo il termine del trattamento.
- I risultati negativi dei test di gravidanza siano stati ottenuti prima, durante e 5 settimane dopo la fine del trattamento. Le date ed i risultati dei test devono essere documentati.

Contracezione

Alle pazienti devono essere fornite informazioni complete sulla prevenzione della gravidanza e deve essere fornita una consulenza sulla contraccezione se non utilizzano un metodo efficace di contraccezione.

Come requisito minimo le pazienti a potenziale rischio di gravidanza devono utilizzare almeno un metodo efficace di contraccezione. Le pazienti devono preferibilmente utilizzare due metodi complementari di contraccezione, tra cui un metodo di barriera. La contraccezione deve essere perseguita per almeno 1 mese dopo il termine del trattamento con isotretinoina, anche nelle pazienti che presentino amenorrea.

Test di gravidanza

Secondo la pratica medica, si raccomanda di eseguire nei primi tre giorni del ciclo mestruale, sotto supervisione del medico, il test di gravidanza con un limite minimo di sensibilità di 25 mIU/ml, come segue.

Prima di iniziare la terapia

Prima di iniziare il trattamento, per escludere la possibilità di gravidanza, si raccomanda l'esecuzione, sotto supervisione del medico, di un test di gravidanza di cui siano registrati data di esecuzione e risultato. Nelle pazienti con mestruazioni irregolari, il momento per eseguire il test di gravidanza deve riflettere l'attività sessuale della paziente e deve essere eseguito circa 3 settimane dall'ultimo rapporto sessuale non protetto. Il medico prescrittore deve spiegare alla paziente i concetti della contraccezione.

Un test di gravidanza, con supervisione del medico, deve essere eseguito anche alla prescrizione iniziale o nei 3 giorni precedenti ad essa, e deve essere eseguito dopo che la paziente ha utilizzato una contraccezione efficace per almeno 1 mese. Questo test di gravidanza deve fornire la certezza che la paziente non è gravida al momento di iniziare la terapia con isotretinoina.

Visite di controllo

Le successive visite devono essere fissate ogni 28 giorni. La necessità di test di gravidanza mensili ripetuti, con supervisione del medico, deve essere determinata sulla base delle regolamentazioni locali, considerando l'attività sessuale della paziente e l'anamnesi mestruale recente (cicli irregolari, cicli saltati o amenorrea). Se indicati, i successivi test di gravidanza devono essere eseguiti il giorno della visita o nei 3 giorni precedenti ad essa.

Termine del trattamento

Cinque settimane dopo il termine del trattamento, le pazienti devono sottoporsi ad un test di gravidanza finale per escludere la gravidanza.

Prescrizione e restrizioni della dispensazione

La prescrizione di isotretinoina alle donne in età fertile è limitata a 30 giorni di terapia e la prosecuzione del trattamento richiede una nuova prescrizione. Idealmente il test di gravidanza, la consegna della prescrizione e la dispensazione di isotretinoina devono avvenire lo stesso giorno. La dispensazione di isotretinoina deve avvenire entro un massimo di 7 giorni dalla data di prescrizione.

Pazienti maschi

Non vi sono dati che suggeriscano che la fertilità dei pazienti maschi o la loro prole siano influenzate dall'assunzione di isotretinoina. I pazienti maschi devono comunque ricordare di non dare mai questo medicinale ad altre persone, particolarmente alle donne.

Ulteriori precauzioni per l'uso

I pazienti devono essere istruiti affinché non diano mai questo medicinale ad altre persone e, alla fine del trattamento, le capsule non utilizzate devono essere restituite al farmacista.

I pazienti non devono donare il sangue durante il trattamento e per un mese dopo la sospensione del farmaco a causa del potenziale rischio per il feto di una donna gravida che dovesse ricevere tale sangue.

Materiale educativo

Per aiutare medici prescrittori, farmacisti e pazienti ad evitare l'esposizione del feto all'isotretinoina, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce del materiale educativo mirato a rafforzare le avvertenze circa la teratogenicità dell'isotretinoina, a dare consigli sulla contraccezione prima che venga iniziata la terapia e a dare indicazioni sulla necessità del test di gravidanza.

A tutti i pazienti, uomini e donne, devono essere date dal medico informazioni complete sul rischio di teratogenicità e sulle rigorose misure di prevenzione della gravidanza come dettagliato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza.

Disturbi psichiatrici

In pazienti in trattamento con isotretinoina sono stati segnalati depressione, peggioramento della depressione, ansietà, aggressività, alterazione dell'umore, sintomi psicotici e, raramente, tentativi di suicidio e suicidio (vedere paragrafo 4.8)

E' necessario porre particolare attenzione ai pazienti con precedenti di depressione. Tutti i pazienti devono essere monitorati per individuare i segni della depressione e, se necessario, devono essere indirizzati verso un trattamento appropriato. La sospensione del trattamento, comunque, non dà la certezza della riduzione della sintomatologia psichiatrica e può quindi rendersi necessaria un'ulteriore valutazione psichiatrica o psicologica.

Cute e annessi

Nel periodo post marketing sono stati riportati casi di gravi reazioni cutanee (es. eritema multiforme (EM), sindrome di Steven Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) associate all'uso di Isotretinoina. Siccome questi eventi possono essere difficili da distinguere da altre reazioni cutanee che possono comparire (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono essere avvisati di questi segni e sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee gravi. Se vi è il sospetto di una reazione cutanea grave, il trattamento con Isotretinoina deve essere interrotto.

Un aggravamento dell'acne può verificarsi occasionalmente nel periodo iniziale di terapia, ma il fenomeno si risolve con il proseguimento del trattamento, normalmente entro 7-10 giorni, e di solito non richiede un aggiustamento della dose.

Evitare l'esposizione prolungata ai raggi solari o alle radiazioni UV. Se necessario, utilizzare un prodotto antisolare ad alto fattore di protezione (almeno 15).

Evitare la dermoabrasione chimica o la laserterapia nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di 5-6 mesi dopo la fine del trattamento a causa del rischio di cicatrici ipertrofiche in zone atipiche e, più raramente, ipo o iper-pigmentazione postinfiammatoria nelle aree trattate. Evitare di utilizzare la ceretta depilatoria nei pazienti trattati con isotretinoina per un periodo di almeno 6 mesi dopo la fine del trattamento per il rischio di lacerazioni cutanee. Evitare la somministrazione concomitante di isotretinoina e prodotti topici antiacne ad azione cheratolitica o esfoliante in quanto si può avere un aumento dell'irritazione locale (vedere paragrafo 4.5).

Raccomandare ai pazienti l'uso di un unguento idratante o crema per la pelle e un balsamo per le labbra dall'inizio del trattamento in quanto l'isotretinoina può provocare secchezza della cute e delle labbra.

Disturbi oculari

La secchezza degli occhi, le opacità corneali, la riduzione della visione notturna e la cheratite solitamente si risolvono dopo la sospensione del trattamento. La secchezza degli occhi si può prevenire applicando un blando unguento oculare o delle lacrime artificiali. Si può verificare intolleranza alle lenti a contatto per cui il paziente può essere costretto a portare gli occhiali durante il trattamento.

E' stata segnalata anche la riduzione della visione notturna e in alcuni soggetti l'insorgenza è

stata improvvisa (vedere paragrafo 4.7). I pazienti con problemi visivi devono essere indirizzati ad una visita oculistica. Può essere necessario sospendere il trattamento con isotretinoina.

Disturbi dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Sono stati segnalati casi di mialgia, artralgia e aumento dei valori sierici della creatinina fosfochinasi in pazienti in trattamento con isotretinoina, soprattutto tra coloro che intraprendono attività fisiche intense (vedere paragrafo 4.8).

Si sono verificate alterazioni ossee tra cui saldatura epifisaria prematura, iperostosi e calcificazione dei tendini e dei legamenti dopo diversi anni di somministrazione ad alte dosi per il trattamento dei disturbi della cheratinizzazione. I dosaggi, la durata del trattamento e la dose cumulativa totale in questi pazienti generalmente hanno superato di molto quelli raccomandati per il trattamento dell'acne.

Iperensione endocranica benigna

Sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica benigna, alcuni dei quali concernevano l'uso concomitante di tetracicline (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). I segni e i sintomi di ipertensione endocranica benigna sono cefalea, nausea e vomito, disturbi della vista e papilledema.

Nei pazienti che sviluppano ipertensione endocranica benigna si deve far interrompere immediatamente il trattamento con isotretinoina.

Disturbi epatobiliari

Gli enzimi epatici devono essere controllati prima dell'inizio della terapia e 1 mese dopo, e successivamente ogni 3 mesi a meno che per motivi clinici non sia indicato un monitoraggio più frequente. Sono stati segnalati aumenti transitori e reversibili delle transaminasi epatiche. In molti casi queste alterazioni sono rimaste nell'ambito dei valori normali e i valori sono tornati ai livelli iniziali nel corso del trattamento. Tuttavia, in caso di persistenti elevati livelli delle transaminasi, dovrebbe essere presa in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale e lo scompenso renale non influenzano la farmacocinetica dell'isotretinoina. Pertanto, isotretinoina può essere somministrata a pazienti affetti da insufficienza renale. Si raccomanda, comunque, che in questi pazienti il trattamento sia iniziato con una dose ridotta e poi aumentata fino alla dose massima tollerata (vedere paragrafo 4.2).

Metabolismo lipidico

I lipidi sierici (valori a digiuno) devono essere controllati prima dell'inizio della terapia, 1 mese dopo e, successivamente, ogni 3 mesi a meno che, per motivi clinici, non sia indicato un monitoraggio più frequente. Solitamente i lipidi sierici ritornano entro i valori normali riducendo la dose o sospendendo il trattamento e possono risolversi anche con una modificazione della dieta.

Dal momento che è stata collegata ad un aumento dei livelli dei trigliceridi, il trattamento con isotretinoina deve essere sospeso nel caso in cui non sia possibile mantenere la trigliceridemia a un livello accettabile o in presenza di sintomi della pancreatite (vedere paragrafo 4.8). Livelli superiori a 800 mg/dl o 9 mmol/l si associano, a volte, alla pancreatite acuta, che alle volte può essere fatale.

Disturbi gastrointestinali

Isotretinoina è stata associata a patologie infiammatorie dell'intestino (tra cui ileite regionale) in pazienti con anamnesi patologica negativa per disturbi intestinali. I pazienti che lamentano una diarrea grave (emorragica) devono interrompere immediatamente il trattamento con isotretinoina.

Reazioni allergiche

Sono stati segnalati rari casi di reazione anafilattica, in alcuni casi dopo esposizione topica ai retinoidi. Casi di reazioni allergiche cutanee non sono frequentemente segnalati. Sono stati segnalati casi gravi di vasculite allergica spesso con porpora (ecchimosi e chiazze rosse) agli arti e con interessamento non solo cutaneo. Le reazioni allergiche gravi comportano l'interruzione della terapia e un accurato controllo del paziente.

Isotretinoina difa 40 mg contiene il colorante sunset yellow (E110), che può causare reazioni allergiche.

Intolleranza al fruttosio

Isotretinoina difa 40 mg contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Pazienti ad Alto Rischio

Nei pazienti affetti da diabete, obesità, alcolismo o disturbi del metabolismo lipidico trattati con isotretinoina può essere necessario effettuare controlli più ravvicinati dei valori dei lipidi sierici (valori a digiuno) e/o della glicemia. Sono stati segnalati casi di glicemia elevata a digiuno e nuovi casi di diabete sono stati diagnosticati nel corso del trattamento con isotretinoina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La contemporanea assunzione di vitamina A e isotretinoina è da evitare per il rischio di insorgenza di ipervitaminosi A.

Durante l'assunzione contemporanea di isotretinoina e tetracicline sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri). Quindi è da evitare il trattamento concomitante con le tetracicline (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Evitare la somministrazione concomitante di isotretinoina e prodotti topici antiacne ad azione cheratolitica o esfoliante in quanto si può avere un aumento dell'irritazione locale (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La gravidanza è una controindicazione assoluta al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.3). Se nonostante queste precauzioni si verificasse una gravidanza durante il trattamento con isotretinoina o nel mese successivo, esiste un alto rischio di gravissime e serie malformazioni fetali.

Le malformazioni fetali associate al trattamento con isotretinoina comprendono anomalie del sistema nervoso centrale (idrocefalo, malformazioni/anomalie cerebellari, microcefalia), dimorfismo facciale, palatoschisi, anomalie dell'orecchio esterno (assenza dell'orecchio esterno, canali uditivi esterni piccoli o assenti), anomalie oculari (microftalmia), anomalie cardiovascolari (malformazioni del cono-tronco come la tetralogia di Fallot, la trasposizione dei grossi vasi, i difetti del setto), anomalie del timo e delle paratiroidi. E' presente anche una aumentata incidenza degli aborti spontanei.

Se si dovesse verificare una gravidanza durante il trattamento con isotretinoina, il trattamento deve essere interrotto e la paziente deve essere inviata da un medico specialista o con esperienza in teratologia per valutazione e consulto.

Allattamento

Dal momento che l'isotretinoina è altamente lipofila, il passaggio del farmaco nel latte materno è molto probabile. Per la possibilità di effetti indesiderati per il bambino esposto attraverso il latte materno, l'uso di isotretinoina è controindicato nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Isotretinoina difa 40 mg ha moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Durante il trattamento con isotretinoina si sono verificati un certo numero di casi di riduzione della visione notturna, in rare occasioni protrattasi dopo il trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Poiché in alcuni soggetti l'insorgenza è stata improvvisa, è necessario avvisare i pazienti di questa possibile evenienza e suggerire loro di fare attenzione nella guida e nell'uso di macchinari.

Confusione e disturbi alla vista sono stati riportati molto raramente. I pazienti devono essere

avvertiti sul fatto che se manifestano questi effetti indesiderati, non dovranno guidare, utilizzare macchinari o prendere parte ad attività dove questi sintomi possono esporre a rischio loro stessi o altre persone.

4.8 Effetti indesiderati

Alcuni degli effetti indesiderati associati all'uso di isotretinoina sono correlati alla dose. Gli effetti indesiderati sono in genere reversibili dopo la riduzione della dose o la sospensione del trattamento, alcuni comunque, possono persistere dopo la sospensione della terapia. I seguenti sintomi sono gli effetti indesiderati di isotretinoina segnalati più comunemente: secchezza della cute, secchezza delle mucose per esempio delle labbra (cheilite), della mucosa nasale (epistassi) e degli occhi (congiuntivite).

Le frequenze in questa tabella sono definite usando la seguente convenzione:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto rari ($\leq 1/10.000$), non noti (non può essere stimata dai dati disponibili)

Infezioni

Molto rari Infezioni batteriche (mucocutanee) da gram positivi

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comuni

Anemia, aumento della velocità di eritrosedimentazione, trombocitopenia, trombocitosi

Comuni Neutropenia

Molto rari Linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Rari Reazione allergica della cute, reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto rari Diabete mellito, Iperuricemia

Disturbi psichiatrici

Rari Depressione, peggioramento della depressione, ansietà, aggressività, alterazione dell'umore.

Molto rari Anomalie comportamentali, disturbi psicotici, tentativi di suicidio, suicidio

Patologie del sistema nervoso

Comuni Cefalea

Molto rari Iperensione endocranica benigna, convulsioni, confusione

Patologie dell'occhio

Molto comuni Blefarite, congiuntivite, secchezza degli occhi, irritazione oculare

Molto rari Cecità notturna, cataratta, cecità ai colori (deficit della visione dei colori), intolleranza alle lenti a contatto, opacità corneale, ridotta visione notturna, cheratite, papilledema (come segno di ipertensione endocranica benigna), fotofobia, disturbi visivi

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto rari Riduzione dell'udito

Patologie vascolari

Molto rari Vasculite (per esempio granulomatosi di Wegener, vasculite allergica)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni Epistassi, secchezza nasale, nasofaringite

Molto rari Broncospasmo (particolarmente in pazienti asmatici), raucedine

Patologie gastrointestinali

Molto rari Colite, ileite, secchezza della gola, emorragia gastrointestinale, diarrea emorragica, malattia infiammatoria intestinale, nausea, pancreatite (vedere paragrafo 4.4)

Patologie epatobiliari

Molto comuni Aumento delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4)

Molto rari Epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comuni Cheilite, dermatite, secchezza della cute, esfoliazione localizzata, prurito, eruzione eritematosa, fragilità cutanea (rischio di traumi da frizione)

Rari Alopecia

Molto rari Acne fulminante, aggravamento dell'acne (esacerbazione dell'acne), eritema (facciale), esantema, disturbi a carico dei capelli, irsutismo, distrofia ungueale, paronichia, reazioni di fotosensibilità, granuloma piogeno, iperpigmentazione cutanea, aumento della sudorazione

Non noti : eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comuni Artralgia, mialgia, mal di schiena (particolarmente nei bambini e nei pazienti adolescenti)

Molto rari ($\leq 1/10.000$)

Artrite, calcinosi (calcificazione dei legamenti e dei tendini), saldatura prematura epifisaria, esostosi (iperostosi), ridotta densità ossea, tendinite, rabdomiolisi

Patologie urinarie e renali

Molto rari Glomerulonefrite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto rari Tessuto di granulazione (aumento della formazione), malessere

Esami diagnostici

Molto comuni Aumento della trigliceridemia, riduzione delle lipoproteine ad alta densità

Comuni Aumento della colesterolemia, aumento della glicemia, ematuria, proteinuria

Molto rari Aumento dei livelli ematici di creatininfosfochinasi.

L'incidenza degli eventi avversi è stata calcolata dall'insieme dei dati degli studi clinici relativi a 824 pazienti e dai dati raccolti dopo la commercializzazione del farmaco.

L'olio di soia può causare molto raramente reazioni allergiche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco - Sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Isotretinoina è un derivato della vitamina A. Sebbene la tossicità acuta di isotretinoina sia bassa, in caso di sovradosaggio accidentale si possono manifestare segni di ipervitaminosi A.

Le manifestazioni di tossicità acuta di vitamina A comprendono cefalea intensa, nausea o vomito, confusione, irritabilità e prurito. Segni e sintomi di sovradosaggio accidentale o deliberato di isotretinoina sono molto probabilmente identici. E' prevedibile che i sintomi siano reversibili e non richiedano un trattamento.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparato anti-acne per uso sistemico, retinoidi per il trattamento dell'acne

Codice ATC: D10BA01

Meccanismo d'azione

L'isotretinoina è uno stereoisomero dell'acido all-*trans* retinoico (tretinoina). L'esatto meccanismo d'azione di isotretinoina non è ancora stato chiarito nei dettagli, ma è stato accertato che il miglioramento che si osserva nel quadro clinico dell'acne grave è associato all'inibizione dell'attività delle ghiandole sebacee e ad una riduzione della dimensione delle ghiandole stesse. Inoltre è stato dimostrato un effetto antinfiammatorio dell'isotretinoina a livello cutaneo.

Efficacia

Una eccessiva corneificazione del rivestimento epiteliale dell'unità pilosebacea porta alla deposizione di cellule cornee all'interno del dotto e al blocco dello stesso da parte della cheratina e dell'eccesso di sebo. Ne consegue la formazione di un comedone e, eventualmente, lo sviluppo di lesioni infiammatorie.

Isotretinoina inibisce la proliferazione delle cellule che producono il sebo e sembra agire nei confronti dell'acne ripristinando il normale processo di differenziazione cellulare. Il sebo costituisce il principale substrato per la crescita di *Propionibacterium acnes* per cui la riduzione della produzione di sebo inibisce la colonizzazione batterica del dotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'assorbimento dell'isotretinoina attraverso il tratto gastroenterico è variabile e dose-lineare oltre l'intervallo terapeutico. La biodisponibilità assoluta dell'isotretinoina non è stata determinata, dal momento che il principio attivo non è disponibile come preparazione iniettabile per via endovenosa per uso umano, ma l'estrapolazione da studi condotti su cani suggerisce una biodisponibilità sistemica molto bassa e variabile. Se isotretinoina viene assunta con il cibo, la biodisponibilità raddoppia rispetto all'assunzione a digiuno.

Distribuzione

L'isotretinoina è legata in larga misura alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina (99,9%). Il volume di distribuzione dell'isotretinoina nell'uomo non è stata determinata dal momento che l'isotretinoina non è disponibile come preparazione iniettabile per via endovenosa per uso umano. Pochi dati sono disponibili circa la distribuzione tissutale dell'isotretinoina nell'uomo. Le concentrazioni di isotretinoina nell'epidermide sono la metà di quelle che si ritrovano nel siero. Le concentrazioni plasmatiche di isotretinoina sono circa 1.7 volte quelle del sangue intero per la scarsa penetrazione di isotretinoina nei globuli rossi.

Metabolismo

In seguito alla somministrazione orale di isotretinoina, nel sangue sono stati identificati tre metaboliti principali: 4-ossi-isotretinoina, tretinoina (acido all-*trans* retinoico) e 4-ossitretinoina.

I metaboliti dell'isotretinoina hanno mostrato di essere biologicamente attivi in diversi studi *in vitro*. Uno studio clinico ha dimostrato che la 4-ossi-tretinoina somministrata per via orale contribuisce significativamente all'attività dell'isotretinoina (riduzione significativa del tasso di secrezione sebacea, senza effetti sulle concentrazioni plasmatiche di isotretinoina e tretinoina). Altri metaboliti minori comprendono i derivati glucuronati. Il maggior metabolita è 4-ossi-isotretinoina con concentrazioni plasmatiche allo steady state di 2,5 volte superiori a quelle del farmaco originale.

Isotretinoina e tretinoina (acido all-*trans* retinoico) presentano un metabolismo reversibile (interconversione), il metabolismo della tretinoina è perciò legato a quello dell'isotretinoina. Si stima che il 20-30% di una dose di isotretinoina sia metabolizzato per isomerizzazione.

La circolazione enteroepatica può giocare un ruolo significativo nella farmacocinetica di isotretinoina nell'uomo. Studi metabolici *in vitro* hanno dimostrato che diversi enzimi CYP sono coinvolti nella trasformazione metabolica dell'isotretinoina in 4-ossi-isotretinoina e tretinoina. Non sembra esserci una forma isomerica predominante sulle altre. Isotretinoina e i

suoi metaboliti non influenzano significativamente l'attività di CYP.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di isotretinoina marcata, sono state ritrovate quote del farmaco all'incirca uguali nelle urine e nelle feci. Dopo somministrazione orale di isotretinoina, l'emivita di eliminazione terminale del farmaco immodificato in pazienti affetti da acne è in media di 19 ore. L'emivita di eliminazione terminale della 4-ossi-isotretinoina è più lunga, in media 29 ore.

L'isotretinoina è un retinoide fisiologico e le concentrazioni dei retinoidi endogeni vengono raggiunte all'incirca entro due settimane dopo la fine del trattamento con isotretinoina.

Farmacocinetica in speciali gruppi di pazienti

Dal momento che l'isotretinoina è controindicata in pazienti con insufficienza epatica, le informazioni sulla sua cinetica in questo gruppo di pazienti sono limitate. L'insufficienza renale non riduce significativamente le clearance plasmatiche di isotretinoina e 4-ossiisotretinoina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La tossicità acuta orale dell'isotretinoina è stata determinata in diverse specie animali. La DL50 è circa 2000 mg/kg nel coniglio, circa 3000 mg/kg nel topo e oltre 4000 mg/kg nel ratto.

Tossicità cronica

Uno studio a lungo termine condotto sul ratto per oltre 2 anni (con dosaggi di isotretinoina 2, 8, 32 mg/kg/die) ha fornito evidenze di parziale perdita del pelo e innalzamento dei livelli ematici di trigliceridi nel gruppo trattato con la dose più elevata. Lo spettro di effetti indesiderati di isotretinoina nei roditori ricorda perciò da vicino quello provocato dalla vitamina A, ma non comprende le imponenti calcificazioni a livello di tessuti e organi osservate con la somministrazione di vitamina A nel ratto. Le modificazioni osservate negli epatociti con la vitamina A non si sono verificate con isotretinoina.

Tutti gli effetti secondari dell'ipervitaminosi A osservati sono risultati reversibili spontaneamente alla sospensione del trattamento. Anche gli animali da esperimento in cattivo stato di salute si sono ripresi per la maggior parte entro 1-2 settimane.

Teratogenicità

Come per altri derivati della vitamina A, è stato dimostrato che l'isotretinoina è teratogena ed embriotossica negli animali da esperimento.

Considerato il potenziale teratogeno di isotretinoina vi sono conseguenze terapeutiche per la somministrazione in pazienti in età fertile (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.6).

Fertilità

Isotretinoina, a dosi terapeutiche, non influenza il numero, la motilità e la morfologia degli spermatozoi e non mette a rischio la formazione e lo sviluppo dell'embrione per quanto compete il maschio che assuma isotretinoina.

Mutagenicità

Non è stata dimostrata la mutagenicità dell'isotretinoina nelle prove *in vitro* o nelle prove *in vivo* su animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

cera gialla, olio di semi di soia raffinato, olio di semi di soia idrogenato, olio di semi di soia parzialmente idrogenato DL-alfa-tocoferolo, disodio edetato, butilidrossinisololo

Involucro delle capsule:

gelatina, glicerolo, sorbitolo liquido non cristallizzato (E420), sunset yellow (E110), biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/foglio di alluminio.

Blister in PVC/PCTFE/foglio di alluminio.

Confezioni da 15, 20, 30, 50 e 60 capsule. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Alla fine del trattamento, le capsule non utilizzate di Isotretinoina difa 40 mg devono essere restituite al farmacista.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Difa Cooper S.p.A., Via Milano 160, 21042 Caronno Pertusella (Varese)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039964010 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 15 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039964022 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039964034 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039964046 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039964059 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

039964061 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 15 CAPSULE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL

039964073 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 20 CAPSULE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL

039964085 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 30 CAPSULE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL

039964097 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 50 CAPSULE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL

039964109 - "40 MG CAPSULE MOLLI" 60 CAPSULE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 2588/2011 del 29 settembre 2011- G.U. n. 238 S.O. n. 219 del 12/10/2011.

10. DATA REVISIONE DEL TESTO